

Année 1962.

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'état)

par

AMATO ACHILLE

Né le 15 mai 1936 à Mateur (Tunisie).

Presentée et soutenue publiquement le.... 1962.

:
: CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FIEVRES :
: :
: TYPHOIDES A SEROLOGIE NEGATIVE. :
:

oooooooooooo

President M. MOLLARET.P. professeur.

oooooooooooo

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

Année 1962.

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

AMATO ACHILLE

Né le 15 mai 1936 à Mateur (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le.... 1962.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FIEVRES
TYPHOIDES A SEROLOGIE NEGATIVE.

oooooooooooo

President M. MOLLARET.P. professeur.

oooooooooooo



PROF 33 URS HONORAIRES:

MM. Aubin(A.), Bénard(H.), Bulliard(H.), Cadenat(F.), Chabrol(E.), Champy(C.), Debré(R.), Gastinel(P.), Guillain(G.), Halphen(E.), Hazard(R.), Heuyer(G.), Lantuejoul(P.), Laroche(G.), Levy-Solal(E.), nLian(C.), Loeper(M.), Marion(G.), Mathieu(P.), Mocquot(P.), Mondor(H.), Monod(R.), Moreau(R.), Olivier(E.), Pasteur(Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet(C.), Strohl(A.), Tanon(L.),

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie.....	DELMAS A.
Anatomie pathologique.....	DELARUE J.
Anesthésiologie.....	BAUMANN J.
Biochimie médicale.....	JAYLE M.F.
" " (Prof. à titre personnel).....	ETTORI J.
" " (Prof.) titre personnel).....	SCHAPIRA G.
B iologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale.....	FAUVERT R.
" " (Prof à titre personnel).....	BOURLIERE F.
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD J.
Clinique carcinologique chirurgicale(Necker).....	REDON H.
Clinique cardiologique(Broussais).....	LOUQUIN M.
Beaujon.....	SICARD A.
Cochin.....	N.
Hotel-Dieu.....	PATEL J.
Cliniques chirurgicales.....	Pitié.....
Saint-Antoine.....	CORDIER G.
Salpêtrière.....	GOSSET J.
Tenon.....	MOULONGUET P.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	LORTAT-JACOB J.L.
Enfants-Malades.....	FEVRE M.
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice.....	Cochin.....
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	LERLE D'AUBIGNE R.
Broussais.....	GAUDART-D'ALLAINES F.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	
Laënnec.....	MATHEY J.
Clinique endocrinologique	Pitié.....
Clinique de génétique médicale Enfants-Malades.....	DECOURT J.
Clinique gynécologique	LAMY M.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Broca.....
Saint-Louis.....	FUNCK-BRENTANO P.
Clinique des maladies des enfants Enfants-Malades...	DEGOS R.
Clinique des maladies infectieuses Claude Bernard...	CATHALA J.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET P.
Sainte-Anne.....	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques Necker.....	HAMBURGER J.

Clinique des maladies du sang Broussais.....	MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux.	
Salpêtrière.....	N.
Boucicaut.....	LENEGRE J.
Broussais.....	SOULIE P.
Cochin.....	JUSTIN-BESANCON L.
Cliniques médicales.....	
Cochin.....	BROUET G.
Hotel-Dieu.....	BARIETY M.
Pitié.....	DREYFUS G.
Saint-Antoine.....	KOURILSKY R.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie Bichat.....	DEBRAY C.
Clinique médicale propéceutique Broussais.....	GENNES L.de.
Clinique medico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition. Hotel-Dieu.....	DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie. Pitié.....	DAVID M.
Clinique neurologie. Salpêtrière.....	GARCIN R.
Cliniques obstétricales.....	
Baudolocque.....	LACOMME M.
Foch (Suresnes).....	MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologie (Port-Royal) ..	VARENGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hotel-Dieu).....	RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY M.
Clinique de pédiatrie et de puériculture Saint-Vincent-de-Paul).....	LELONG M.
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....	BERNARD E.
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)....	N.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)....	LEMAIRE A.
Clinique urologique (Cochin).....	N.
Embrylogie.....	GIROUD A.
" Prof à titre personnel.....	TUCHMANN-DUPLESSIS H.
Histoire de la médecine et de la chirurgie. (Lariboisière).....	SEZE S.de.
Histologie.....	VERNE J.
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Trousseau.....	TURPIN R.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON P.
" Prof à titre personnel.....	DEPARIS M.
Médecine du travail.....	DESOILLE H.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE R.
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE R.
Parasitologie.....	GAILLIARD H.
" Prof à titre personnel.....	BRUMPT L.C.
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE R.
" Prof à titre personnel.....	LAURENCE G.
Pathologie exotique.....	LAVIER G.
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN F.P.
Pathologie médicale.....	MILLIEZ P.
Pathologie respiratoire.....	TURIAF F.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN G.
Pharmacologie.....	CHEYMOL J.
" Prof à titre personnel.....	LEVY M.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0050

Physiologie.....	BINET L.
" Prof à titre personnel.....	BARGATON D.
" " " ".....	PARROT J.
Physiologie et pathologie obstétricale.....	LEPAGE F.
Physique médicale.....	DOGNON A.
" " Prof à titre personnel.....	DJOURNO A.
Radiologie médicale.....	DESGREZ H.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.	LEGER L.
Thérapeutique.....	CONTE M.

II.-PROFESSEURS SANS CHAIRE; PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES.

	M
	CABROL C.
Anatomie.....	COUINAUD C.
	OLIVIER G.
	GAUTHIER-VILLARS. Mll
	pr. s ch.
	BUSSER F.
Anatomie pathologique.....	GOUYGOU C.
	ORCEL L.
	PAILLAS J.
Anesthesiologie.....	VOURC'H G.
	BARBIER P.
Bactériologie.....	CHRISTOL D.
	TOURNIER P.
Biochimie médicale.....	DESGREZ P. pr.s.ch.
	POLONOSKI J.m. cof.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS F.
Carcinologie.....	DENOIX P.
	MATHE G.
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT B.
Electro-Radiologie.....	LEDoux-LEBARD G.
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER G.
	DAUSSET J.
	COUJARD R.ps. s. ch.
Histologie.....	MARQUIS M.
	RACLOT J.
Hydrologie.....	CORNET A.
Hygiène.....	BOYER J. pr. s. ch.
	CORRE-HURST Mme L.
Maladies infectieuses.....	BASTIN R.
	DUPONT V.
Médecine légale.....	DROBERT L. pr. s. ch
	HADENGUE A.
	FOURNIER E.
	GUENIOT M.
Médecine du travail.....	ALBAHARY C.
Neurologie.....	LHERMITTE F.
Obstétrique.....	GRANJON A.
	HARVET E.
	LE LORIER G.
	MORIN P.

Obstétrique.....	JUSSET R. ROBBY H. MOYER-ROSET J.
Omnium.....	
Orthopédie.....	JUDET R. RAMADIER J. BAILL J.
Oto-rhino-laryngologie.....	CHABAUD A.
Parasitologie.....	BARCOT J. BENET J.P. CAUCHOIX J. CHATELIN C.L. DEBOST Ch. DEBOST Cl. FLUREL J. FLABEAU F. GERMAIN A. LOYGU J. MERCADIER PERROTIN J. ROBERT H. THOMERLE G.
Pathologie exotique.....	SCHNIDER J.
Pathologie expérimentale.....	CROSNIER J. HARTMANN L. LOPPER J. MAURICE J. RICHEL G.
Pathologie médicale.....	JUSSENAIRE M. BOUR H. BOUVIER J. BOUVRAIN Y. BRICAIRE H. BRISCAUD H. BROCARD H. BUGE A. CABRIGNE P. m.c CATINAT J. CONTAMIN F. COURY C. FREZAL J. HOUSSET E. LAROCHÉ CL. LEBOBRE R. LACREZ C. NICK J. PEQUIGNOT H. pr.s.ch. ROY P. WOLFROMM R.
Pédiatrie-Puériculture.....	JOSEPH R. MANDE R. MOZZICONACCI

Pédiatrie-Puériculture.....	POLONOSKI C. ROSSIER A.
Pharmacologie.....	BOISSIER J. LECHAT P.
Physiologie.....	DEJOURS P.
Physique médicale.....	GAUGEROT L. m.cof. pr.s.ch. LE MOHNN
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B.
Psychiatrie.....	PICHOT P.
Psychiatrie infantile.....	DUCHE D.
Rhumatologie.....	DELBARRE F.
Stomatologie.....	CORNEA P. CHAPUT Mme A. m.c.agr.
Thérapeutique.....	GRELLET M. CHASSAGNE P.
Urologie.....	LEOTTE M. QUINU L.

III.-PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.
à titre permanent.

	MM
Anatomie.....	DEBEYRE
Clinique chirurgicale.....	ABOULKER P. AMELINE A. pr.s.ch HUGUIER J. OLIVIER C. PADOVANI P. FOILLUX F. ROUX L. VERNE J.M.
Clinique médicale.....	DOLENT A. PERRAULT M. RAMBERT P. THIEFFRY S.
Clinique obstétricale.....	GRASSAT J. MAYER M. RAVINA J.
Clinique ophtalmologique.....	D'ENVIGNES P. OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO R.
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE R.
Clinique psychiatrique.....	BARUK H.
Clinique urologique.....	FUSCO R.
Medecine légale.....	GAULIER.

IV.-PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie..... HAUDUROY P. pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale..... RUDLER J. pr.s.ch.

V.-CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE

ET UNIVERSITAIRE..... BOLTANSKI E.
LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté.. M. LENA J.
Secrétaires..... Mme STERLAND H.
Mlle CHAINTEBUIL G.
Mme ROCHE L.
Conservateur en chef..... M. le Docteur HAHN A.
Conservateur..... Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires..... Mme BONNET J.
Mme FORGET
Mlle LAURENT H.
Mlle LE NOIR G.
Mlle QUELLEUX E.

oooooooooooo

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
présentées, doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elles n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

oooooooooooooooo

A MA FEMME.

A LA FILLE.

A MES PARENTS.

A MES BEAUX-PARENTS.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

o o o o

A Monsieur le Professeur LOLLARET P.
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et m'a fait le
grand honneur de bien vou-
-loir en accepter la presi-
-dence.

En hommage d'admiration et
de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé Vic DUPONT.

Qui a bien voulu m'apporter
son aide pour cette thèse.

En témoignage de ma profonde
reconnaissance.

à nos maîtres dans les Hôpitaux.

Monsieur le Professeur HENRI L. Hop. Cochin.

Monsieur le Professeur FAVENNE A. Enfants-Malades.

Monsieur le Professeur SOLLEIL Hop. Broussais.

Monsieur le Professeur TROPIER P. Hop. Bichat.

Monsieur le Professeur GARNIER A. Enfants-Malades

Monsieur le Professeur COSTE F. Hop. Cochin.

Monsieur le Professeur DESROBES R. Hop. Saint Louis.

Monsieur le Professeur BOLLARD P. Hop. Cl. Bernard.

Monsieur le Professeur ROUGEY L. Hop. Bichat.

Monsieur le Professeur BOULKER P. Hop. Lariboisière.

Monsieur le Professeur TILLOT Hôtel-Dieu.

Monsieur le Professeur AUBRY M. Hop. Lariboisière.

En témoignage de ma reconnaissance.

A mes maîtres à la Faculté.

En temoignage de
reconnaissance pour
l'enseignement reçu.

INTRODUCTION

100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0%

La sérologie de la typhoïde est née en 1896. A cette époque, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, WIDAL révélait :

- "Le diagnostic biologique des maladies infectieuses s'est fait, jusqu'à présent, par la constatation directe du microbe pathogène dans l'organisme malade. Le diagnostic peut encore se faire pour deux d'entre elles par l'injection de toxines microbiennes : la tuberculine et la malléine. Nous proposons une méthode nouvelle qui peut permettre de faire le diagnostic de la fièvre typhoïde en cherchant comment le sérum d'un malade agit sur une culture en bouillon de bacilles d'Eberth."

Signalons qu'à la même époque GRUBER, en Allemagne, devait faire les mêmes constatations.

WEIL et FELIX devaient, par la suite, perfectionner la méthode de WIDAL pour en faire un séro-diagnostic qualitatif dissocié, recherchant séparément l'agglutination O et H.

Ces méthodes de diagnostic, rarement mises en défaut avant la découverte de la chloromycétine, le sont de plus en plus aujourd'hui. Nous pouvons donc nous demander dans quelle mesure nous n'assisterons pas bientôt à un nouveau tournant de la sérologie de la typhoïde. En nous basant sur quatre observations types, et à la lumière des travaux récents de divers auteurs, nous allons essayer de faire le point de l'état actuel de la sérologie des fièvres typhoïdes.

Dans une première partie, nous rappellerons à grands traits les notions classiques indispensables sur :

- Séro-diagnostic de WIDAL
- Antigènes O, H, Vi
- Anticorps Anti O, H et Vi
- Séro-diagnostic dissocié.

Dans une deuxième partie, nous exposerons nos quatre observations qui ont été prises dans le Service du Professeur MOLLARET, à l'Hôpital Claude Bernard.

Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons la sérologie de ces quatre observations, ce qui nous amènera à un débat plus général sur :

"les typhoïdes à sérologie négative".

o O o

I - SERO DIAGNOSTIC DE WIDAL

Il consiste à mettre en présence, d'une part une émulsion de bacille d'Eberth ou de bacille paratyphique vivants, dans du sérum physiologique, et d'autre part du sérum dilué de sujet atteint de fièvre typhoïde ou paratyphoïde, ou vacciné récemment.

Le sérum de sujet normal agglutine l'émulsion microbienne s'il est à volume égal avec celle-ci. Si la dilution augmente, cette agglutination disparaît très vite, alors qu'elle persiste chez les sujets malades à des taux relativement élevés, allant jusqu'à 1/1600, et plus parfois. Très vite il se produit une précipitation floconneuse visible à l'oeil nu. C'est l'agglutination H qui, par son intensité, masque les autres.

Cette précipitation est en effet une agglutination, et au microscope à faible grossissement on peut voir les germes s'immobiliser, se grouper par amas de 7, 8 et même plus. Cette observation peut être faite en mettant en présence une émulsion de germes et du sérum immun à dilution variable dans un verre de montre.

En fait, ces agglutinats sont si volumineux, que l'observation au microscope est rendue inutile. Aussi la technique habituellement employée se base-t-elle sur l'observation à l'oeil nu.

Technique habituelle

On prépare des sérums dilués au 1/10, 1/20, 1/40 de la façon suivante :

Tube 1 : 0,1 cc de sérum + 0,9 cc de sérum physiologique	-----	1 cc sérum au 1/10
Tube 2 : 0,5 cc de sérum au 1/10 + 0,5 cc de sérum physiologique	-----	1 cc sérum au 1/20
Tube 3 : 0,5 cc de sérum au 1/20 + 0,5 cc de sérum physiologique	-----	1 cc sérum au 1/40
		

Puis dans une série de tubes à hémolyse (I-II-III) on met :

Tube I : 0,9 cc d'émulsion microbienne
0,1 cc de sérum au 1/10

Tube II : 0,9 cc d'émulsion microbienne
0,1 cc de sérum au 1/20

On procède de même pour les sérums dilués au 1/40, 1/80,

On obtient ainsi des dilutions au 1/100 dans le premier tube, 1/200 dans le second, 1/400 dans le troisième, et ainsi de suite. Ces tubes sont portés à l'étuve à 37° pendant deux heures, et la lecture est faite à la sortie de l'étuve. La réaction est positive lorsqu'il y a agglutination. Cette agglutination se traduit par un dépôt au fond du tube que l'on peut remettre en suspension par une chiquenaude ou en agitant le tube.

Fait dans de très bonnes conditions, le séro-diagnostic de WIDAL est une réaction de grande valeur, car les germes H inagglutinables sont peu fréquents.

Cependant plusieurs défaillances ont été constatées. A quoi les attribuer ? Il semble qu'elles soient dûes à des erreurs de techniques. En effet :

1) Les connaissances imparfaites en matière d'antigènes faisaient utiliser des souches incomplètes.

2) Mais la cause essentielle résidait dans la diversité des méthodes : germes vivants, germes tués par la chaleur ou formolés étaient indifféremment employés. On ne tenait pas compte de la teneur en germes de l'émulsion ni du milieu de culture, qui pourtant peut dégrader certains facteurs antigéniques.

3) Contrairement au séro-diagnostic dissocié, la réaction de WIDAL est tardive (10-12ème jour).

4) L'agglutination H est d'interprétation difficile chez les vaccinés. Pour toutes ces imperfections, nous dirons avec BONNEFOI et GRABAR :

"Pour des raisons ne mettant pas en cause la valeur de la réaction de WIDAL, nous proposons l'emploi du séro-diagnostic qualitatif".

II - CONSTITUTION ANTIGENIQUE DES SALMONELLES

En 1903, SMITH et REAGH avaient montré l'existence de deux antigènes chez les salmonelles : un antigène supporté par le corps, un autre par les cils.

Ils disaient déjà que les bacilles ciliés possédaient les deux antigènes, les non ciliés, un seul.

WEIL et FELIX devaient prouver le bien-fondé des travaux de ces auteurs.

Etudiant des souches ciliées et non ciliées de *Proteus* OX 19, ils individualisèrent les antigènes O et H.

Ils montrèrent que sur gélose, la plupart des bactéries poussent sous forme de colonies bombantes, lisses, circulaires, isolées (Ohne Hauch = sans nappe).

D'autres souches, par contre, envahissent toute la surface (Hauch = nappe).

Les premières ne possèdent que l'antigène O, les secondes, les antigènes O et H. A la même époque, LEGROUX, MAGROU et ARKWRIGHT devaient décrire l'existence de deux formes pour une même bactérie : les formes S et R.

La forme S (Smooth), qui donne des colonies lisses, bombantes, circulaires et isolées, est la forme normale. Elle peut être mobile si elle possède les deux antigènes (O et H), et immobile si elle ne possède que l'antigène O.

La forme R (Rough), par contre, qui donne des colonies angulaires, rugueuses, isolées, est une forme dégradée. Elle a perdu l'antigène O. Elle est autoagglutinable en solution saline à 0,8 %; de même elle est agglutinée par la trypaflavine.

Signalons en passant que cette trypaflavine agglutine les formes Vi pures de bacille d'Eberth.

Ces formes R n'ont pas de spécificité. Un sérum préparé

à partir d'une souche R les agglutine toutes.

Antigène H

C'est l'antigène flagellaire; il est de constitution protéique.

Il est thermolabile. Porté à 70° pendant quelques minutes, il est détruit. En fait, c'est la structure morphologique des flagelles qui est détruite à cette température.

L'alcool pur a le même effet.

L'antigène H nécessite, pour se développer, l'emploi de gélose molle à 2 %. Cela n'est pas constant. Certaines souches de bacille d'Eberth nécessitent des bouillons nutritifs. Une souche de para B développe l'antigène flagellaire en bouillon nutritif et en eau peptonée glucosée. Une souche de para A n'élabore l'antigène qu'en gélose et bouillon nutritif.

Il n'a ni pouvoir vaccinant, ni pouvoir pathogène. Cependant, c'est un excellent agglutinogène. Mis en présence de sérum correspondant, il provoque une agglutination floconneuse et rapide. C'est cette agglutination que WIDAL mit en évidence, et c'est cette même agglutination que l'on recherche aujourd'hui pour définir le taux d'anticorps anti H. Si le germe est détruit, il semble que l'antigène H ne puisse plus donner naissance à l'anticorps correspondant dans le sérum de l'organisme infecté. Nous verrons qu'il n'en est pas tout à fait de même pour les anticorps somatiques.

L'antigène H est constitué de deux phases : l'une spécifique, l'autre non.

Ces phases possèdent elles-mêmes plusieurs facteurs que

l'on désigne par les chiffres arabes 1, 2, 3, 4 pour les facteurs non spécifiques, par les lettres minuscules de l'alphabet a, b, c, d pour les facteurs spécifiques.

Il existe des souches ne comprenant qu'une seule phase (spécifique ou non); elles sont dites monophasiques. D'autres possèdent les deux phases; elles sont dites diphasiques.

Le tableau ci-après, emprunté à WHITE et KAUFMANN, montre l'agencement antigénique de quelques souches de salmonelles, et en particulier des bacilles d'Eberth, des para A, B et C.

Groupe	Désignation	Antigène Somatique		Antigène flagellaire	
		O	Vi	Spécifique	Non spécifique
A	S paratyphi A	I II		a	1 - 2
B	S paratyphi B	IV V	+	b	1 - 2 - 3
	S typhi Murrium (AERTTRICK)			c	
C	S paratyphi C	VI VII	+	i	1 - 4 - 5
D	S typhi (EBERTH)	IX	+	d	g - m
	S enteridis (GARTNER)	IX			

Antigène O

C'est l'antigène somatique.

Il constitue l'enveloppe de la bactérie.

Son poids total serait d'environ 5 à 10 % de celui de la bactérie.

Il est thermostable, et résiste à la température de 100° pendant deux heures. Il résiste de même à l'alcool pur et à l'eau phéniquée diluée, mais est détruit par une solution de formol à 0,8 %.

Du point de vue chimique, l'antigène O est un complexe glucido-lipido-polypeptidique. Utilisant l'acide trichloroacétique, BOIVIN et MESROBEANU ont isolé un complexe glucido-lipidique qui garde les propriétés antigéniques et toxiques des bacilles vivants.

1) Le polysaccharide. Plus de la moitié du poids.

Il n'est pas toxique. Il est composé de pentoses, acides uroniques et hexosamines. La quantité relative de ces divers sucres est à la base de la spécificité de l'antigène. Mais deux polysaccharides ayant une composition pondérale en sucres identique, peuvent contribuer à des propriétés antigéniques différentes. Cela serait dû à un agencement différent de ces sucres.

2) Le phospholipide. 20 % du poids.

Il serait composé, selon WESTPHALL, d'un lipide facilement extractible, appelé lipide B, et d'un composé lipodique fortement attaché au complexe appelé lipide A.

3) L'antigène O contient enfin une fraction polypeptidique non hydrolysable.

Le germe lysé libère l'antigène spécifique sous forme :

- de polysaccharide
- de complexe glucido-lipidique
- de complexe glucido polypeptidique
- ou encore glucido-lipido-polypeptidique.

Ces trois complexes conservent un pouvoir antigénique d'autant plus fort que le complexe est plus volumineux, comme s'il donnait plus de prise au "pouvoir colloïdo-peuxique des cellules réticulo-endothéliales formatrices d'anticorps". Il semble que ces autolysats se forment dans les tissus infectés.

Signalons que si les polysaccharides attirent les globules blancs, les complexes entravent la diapédèse. De même, contrairement au polysaccharide, les complexes sont toxiques.

Injectés dans la cavité péritonéale d'un animal (souris ou cobaye), ils provoquent :

- des douleurs abdominales
- une diarrhée intense
- des lésions intestinales, congestives et hémorragiques,

qui les font assimiler aux endotoxines.

On admet que l'antigène O est composé de plusieurs facteurs, que l'on désigne par les chiffres romains I, II, III, IV, XII. Le facteur XII, commun à la plupart des groupes de salmonelles, est, de ce fait, responsable de certains phénomènes de coagglutination. Cet Antigène O, enfin, donne lieu à une agglutination fine, granuleuse, tardive, lorsqu'on le met en présence d'un sérum correspondant.

Antigène Vi

D'abord décrit par FELIX et PITT en 1934, il fut retrouvé par KAUFMANN sur le para C. C'est aussi un antigène somatique et un antigène d'enveloppe. Il serait plus superficiel que l'antigène O (voir schéma). S'il existe en grande quantité, il peut empêcher la mise en évidence de l'antigène O et par suite, rendre la souche O-inagglutinable.

Il a la même nature chimique que l'antigène O. Sa sensibilité à la chaleur est particulière. En solution, chauffé entre 70° et 100°, il perd son pouvoir d'agglutination, mais ne perd pas son pouvoir antigénique. Procédons par contre à la dessiccation de bacilles contenant l'antigène Vi. Cet antigène résiste alors à une température de 120° (CARLIE FETTI). Cela est dû au fait qu'en solution, la fonction glucidique se détache très facilement du bacille sous l'action de la chaleur, et passe en solution. La teneur des bacilles en antigène Vi est variable. Il existe surtout chez le bacille d'Eberth et en quantité bien moindre chez le para C et le para B.

Suivant leur teneur en antigène Vi, KAUFMANN a décrit trois sortes de salmonelle typhi :

- V très riche en Antigène Vi
- VW moyennement riche
- W ne possédant pas Vi



- 1) Antigène H
- 2) Antigène O
- 3) Antigène Vi
- 4) Masse centrale

(Emprunté à MELNOTTE et BOLZINGER)

Quant à savoir si l'antigène Vi est le support de la virulence, le fait est discuté. WHITE, KAUFMANN et GASTINEL le croyaient. BONNEFOI et GILBER ont montré que certaines souches dépourvues d'antigène Vi étaient plus virulentes pour les souris que d'autres, riches en antigène Vi. Par contre, il protège le bacille contre la phagocytose et contre la lyse par les sérums normaux. C'est dans ce sens que l'antigène Vi stimule la virulence du bacille d'Eberth (ITELIX et PITT). Enfin, signalons que, mis en présence de sérum correspondant, il donne une agglutination du type O, soit tardive, fine, granuleuse.

Le sérodiagnostic Vi n'est pas employé dans un but diagnostic, mais prophylactique. En effet, les porteurs de germes ont presque toujours un séro-diagnostic Vi positif, ne fut-ce qu'à la dilution 1/10; pour cela, le séro-diagnostic Vi négatif est nécessaire dans certains pays pour travailler dans l'alimentation.

III - LES ANTICORPS

Ce sont des protéines particulières qui prennent naissance dès que l'organisme entre en contact avec des substances étrangères appelées antigènes.

Ces anticorps ont une affinité pour les antigènes qui leur ont donné naissance et pour eux seulement. On dit qu'ils sont spécifiques comme les antigènes. L'élaboration de ces anticorps n'est pas parfaitement définie. Il semble que le système réticulo-endothélial, lymphocytes et plasmocytes aient un rôle prépondérant dans cette élaboration. KLEIN, étudiant les macrophages, a pu écrire :

"On peut donc admettre que les macrophages absorbent les antigènes par pinocytose comme l'avait montré SIEBEN, puis ceux-ci, soit directement, soit après passage par la forme lymphocyte, sont transmis aux cellules réticulaires intrinsèques qui se différencient en plasmocytes, en synthétisant les globulines anticorps de façon analogue aux globulines protéines normales. Les anticorps passent ensuite dans le sérum, ou sont repris par les lymphocytes."

Les lymphocytes jouent donc le rôle de transporteurs d'antigènes et d'anticorps. Cette richesse des lymphocytes en anticorps a été mise en évidence de la façon suivante : en injectant de l'extrait anté-hypophysaire on obtient une lyse des lymphocytes. Si cette injection est faite à des lapins immunisés, on obtient une augmentation nette du taux d'anticorps. L'élaboration de ces anticorps étant exposée, nous croyons nécessaire de rappeler les travaux de JUDE et NICOLLE sur l'évolution de ces anticorps. Ces travaux permettent d'expliquer en partie certains phénomènes de négativation, ou du moins, le rapide décrétement du taux d'anticorps, qui sont couramment rencontrés de nos jours. Ces auteurs ont montré qu'à 37°, pour un bacille d'Eberth du type VW (soit type courant), il y avait un fort développement de l'antigène Vi et une inhibition partielle

du développement de l'antigène O. L'antigène Vi jouant le rôle de carapace, la lyse microbienne était minime. Lorsque la température s'élève (40° ou 41°), il y a un renversement de situation :

- inhibition du développement de Vi
- exaltation du développement de O

Vi ne protégeant plus le germe, il y a lyse importante, libération d'antigène O et, par suite, élaboration d'anticorps.

Le tableau suivant, que nous leur avons emprunté, résume ces travaux.

	40	incubation	invasion	état	defervescence	
Bactériémie	+	?	+	+ + -	-	-
Signes toxiques		-	+	+ +	+	
Antigènes O		+		+ +		+
Antigène Vi		+ +		+		+ +
Agglutinines O		-	-	+ +	+	
Agglutinines Vi		-	-	-	+	-
						si + porteur de germes

Ainsi donc, les anticorps anti O qui apparaissent à la fin du premier septenaire environ, augmentent dans le sérum tant que la température se maintient au plateau de 40°, puis, entre le 20ème et le 30ème jour, ils amorcent leur chute immédiatement après celle de la température. Cette chute aboutira, on le sait, à la disparition de ces anticorps du sang vers la fin du deuxième

nois. Nous tirerons les conclusions qui s'imposent, ultérieurement. Dans ce même but, nous évoquerons un autre aspect de l'évolution du taux d'anticorps. Il semble qu'il existe, dans l'élaboration d'anticorps, des périodes de réceptivité et des périodes de non réceptivité. Pendant les périodes de réceptivité, à toute stimulation antigénique correspond un accroissement du taux d'anticorps. Pendant la période de non réceptivité, il y a par contre un décremént de ce taux d'anticorps, même s'il y a stimulation antigénique.

"La courbe de chaque animal, est une série d'ondulations faites d'ascensions puis de chutes antitoxiques". (SEDAILLAN et CLAVEL).

Enfin notons qu'à l'électrophorèse sur papier, les agglutinines H migrent avec les β globulines, tandis que les agglutinines O migrent entre les β et les γ globulines. Nous omettrons volontairement de parler des précipitines, des sensibilisatrices et des opsonines, cela dépassant le cadre de notre travail. Nous signalerons simplement que les agglutinines ne sont pas un reflet fidèle de l'immunité. En effet, certains sérums, n'ayant plus de pouvoir agglutinant, conservent un pouvoir protecteur notable vis à vis de la souris.

IV - SÉRO-DIAGNOSTIC QUALITATIF DE WEIL ET FELIX

Il recherche l'agglutination O et l'agglutination H séparément. Pour cela on part de suspensions H soigneusement préparées à partir de souches sélectionnées (Eberth O 901 et Eberth H 901 pour bacille d'Eberth, paratyphi A, B, C). Nous omettons volontairement de parler des techniques de préparation de ces antigènes, cela dépassant le cadre de notre travail.

Ces souches sont traitées par le formol pour obtenir la suspension O.

Il existe trois méthodes pour la recherche de ces agglutinations :

- technique par centrifugation
- au bain-marie
- à l'étuve à 37°

1) Technique par centrifugation

On dispose du centrifugeur de JOUAN à 4 godets. Dans chaque godet, on peut disposer 4 tubes à hémolyse. Nous ne reviendrons pas sur les techniques de dilution de sérum qui ont été exposées dans le chapitre "Séro-diagnostic de WIDAL". Chaque godet est réservé à un germe (Eberth, para A, B, C); ce que nous dirons pour un godet sera donc valable pour les autres, au germe près. On prend donc 4 tubes à hémolyse où l'on met les sérums à étudier et les émulsions aux dilutions suivantes :

pour bacille d'Eberth par exemple

E O	1/10	E O	1/200
E H	1/100	E H	1/200

E O : antigène O bacille d'Eberth + sérum au 1/100

E H : H - - + - -

Les seize tubes à hémolyse remplis, on les met en place et on centrifuge pendant cinq minutes à 3000 tours/minute environ.

Lorsqu'il y a positivité, on remarque que le culot de centrifugation, remis en suspension par quelques chiquenaudes, ne se dissout pas. Le liquide ne redevient pas homogène. Par contre, lorsque le résultat est négatif, le liquide reste homogène. Ce temps est le plus délicat de toute l'opération. Si cette positivité se manifeste au 1/200, on peut recommencer les opérations pour le seul germe en cause, et à des dilutions de 1/400, 1/800, 1/1600 et 1/3200. On aura ainsi le taux maximum d'agglutinines dans le sérum étudié.

2) Technique à l'étuve à 37°

On met les tubes à hémolyse préparés aux dilutions voulues 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 et cela pour les 4 germes et pour les 2 antigènes O et H, à l'étuve à 37°. Au bout de 2 heures, on les sort, et on peut tout de suite lire l'agglutination H. Pour l'agglutination O il faudra attendre 20 heures, pendant lesquelles les tubes seront laissés à la température du laboratoire. Le mode de lecture est identique au précédent. Nous voyons que c'est une opération qui nécessite environ 24 heures. C'est pour cela qu'il est prudent de préparer plusieurs dilutions afin de ne pas avoir à recommencer. On pensait cependant que cette technique donnait des résultats plus fidèles. BONNEFOI et GRABAR ont montré que les résultats obtenus par les deux méthodes étaient absolument superposables. La rapidité de la première technique fait qu'elle est préférée par la plupart des biologistes.

3) Nous ne ferons que signaler la technique au bain-marie à 52°, qui est moins employée de nos jours.

Ces quelques notions étant rappelées, nous allons présenter les observations qui ont été prises dans le Service du Professeur MOLLARET à l'Hôpital Claude Bernard.

OBSERVATION I (Wint.... Georges, 19 Ans)

Pas de vaccination antérieure.

C'est un cas absolument classique de typhoïde (sérologie mise à part). La maladie débute par des sueurs, des frissons, des céphalées, puis, jour après jour, s'installent une myalgie, une diarrhée avec douleurs abdominales, de l'insomnie. Le malade a même présenté une épistaxis.

La notion de contagé est évidente : la famille vit dans une roulotte et boit depuis quelques temps l'eau du caniveau (une soeur serait hospitalisée dans un autre établissement pour typhoïde). La notion de température est difficile à faire préciser par ce malade qui est fort arriéré du point de vue mental. Il arrive à l'hôpital vers le 10ème jour de sa maladie. L'examen montre alors une rate perceptible à l'expiration, une température à 40° avec pouls non dissocié, une gorge rouge.

L'hémoculture pratiquée le jour même se révèle positive pour le bacille d'Eberth. Le séro-diagnostic, par contre, est négatif. Le douzième jour de la maladie, le traitement par le chloramphénicol est entrepris (début progressif : 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 2 -)

Le malade présente toujours des céphalées, mais en plus des tâches rosées et une torpeur légère. La température décroît, et après cinq jours de traitement le malade est apyrétique.

La chloromycétine est stoppée le 28ème jour. Le malade en a reçu 26,5 g.

Les séro-diagnostic, pratiqués par la suite, soit le 25ème, le 33ème et le 41ème jour de la maladie, sont restés négatifs.

Il en a été de même des coprocultures. Signalons que les hémogrammes n'ont montré une leucopénie importante avec neutropénie qu'à la fin de la cure de chloramphénicol (2800 GB avec 42 % de polynucléaires).

OBSERVATION II (N.... Heinrich, 33 ans)

Vacciné 10 ans avant la maladie, c'est un cas moins typique. N.... Heinrich arrive de Dusseldorf un samedi. Il est alors en excellente santé. Mais le lendemain tout est changé. Il fait appeler un médecin parcequ'il présente une douleur très vive à la fosse iliaque droite. Cette douleur s'accompagne de céphalée et de vomissements. La température est à 41°. Ces signes lui valent une appendicectomie dont le compte-rendu opératoire a confirmé la nécessité (appendicectomie faite en clinique). Mais malgré celà, persistent : une asthénie intense, une insomnie, une diarrhée profuse et surtout une fièvre à 40° et une leucopénie, celà malgré pénicilline, streptomycine, colinycine et chloramphénicol, à raison de 2 g le 4ème jour, le 5ème jour et 1 g le 6ème jour. Le 6ème jour, le malade est envoyé à l'hôpital. A l'entrée, pas de splénomégalie, mais les tâches rosées sont évidentes; il présente en plus une langue saburale, une pharyngite, et une température à 38°3 (sans doute à cause des 5 g de chloramphénicol reçus).

Une hénoculture pratiquée le lendemain de son arrivée se révèle positive pour le bacille d'Eberth, tandis que le séro-diagnostic est discutable : E O positif au 1/100, E H négatif. Le chloramphénicol est repris à la dose moyenne de 2 g par jour; on est alors au 7ème jour de la maladie. Le 13ème jour de la maladie, soir après 9 jours de chloramphénicol, la température est toujours à 40°. On découvre alors, au niveau de sa cicatrice, une zone fluctuante. Une incision est faite. Elle permet l'évacuation de 4 cc de pus. Celà est très important, car dès le lendemain, le malade est apyrétique et il le restera. Le chloramphénicol est stoppé le 25ème jour. Il en a donc reçu au total 39 g. Les séro-diagnostic pratiqués le 18ème et le 30ème jour sont restés négatifs, aussi bien pour l'antigène H que pour l'antigène O. Il en a été de même de toutes les coprocultures. Les hénogrammes ont été assez particuliers : hyperleucocytose à l'entrée (9400 GB avec 69 % de polynéutro). Mais le nombre de GB a diminué de jour en jour, et le 24ème jour, soit après la cure de chloramphénicol, il était de 3600 avec 32 % de polynéutro.

OBSERVATION III (Mlle Tail.... Rose, 58 ans)

Pas de vaccination antérieure.

La maladie débute par une asthénie progressive, des douleurs abdominales, et une température s'élevant de jour en jour. La malade est mise à la pénicilline et à la streptomycine par le médecin traitant; le 6ème jour, la fièvre est à 39°5. Le même médecin demande alors une hémoculture et met la malade au chloramphénicol.

L'hémoculture se révélant positive au bacille d'Eberth, la malade est hospitalisée le 9ème jour. Le chloramphénicol est continué. L'examen à l'entrée, montre une température à 38°7 et un pouls à 80, une angine de DUGUET sur le pilier antérieur droit, une splénomégalie, un abdomen gargouillant, notamment au niveau de la fosse iliaque droite, des tâches rosées, un typhos, enfin une tumeur sous-hépatique para-médiane. Comme nous le voyons, le tableau classique est complet. Mais un séro-diagnostic pratiqué le lendemain se révèle négatif. Dès le 11ème jour, la malade est apyrétique. Le 20ème jour, la chloromycétine est arrêtée. Deux autres séro-diagnostic pratiqués le 20ème et le 30ème jour, sont restés négatifs. Il en a été de même des coprocultures. Les hémogrammes nous ont montré une leucopénie qui s'est accentuée au fil des jours.

4800 GB avec 58 % de polynéutro à l'entrée, 2600 GB avec 42 % de polynéutro à la fin de la cure de chloramphénicol. A l'arrêt de ce dernier, les GB ont amorcé une reprise qui les a conduit à 3800 avec 44 % de polynéutro une semaine après. Les coprocultures, ainsi qu'un tubage duodénal, fait le 34ème Jour, n'ont jamais révélé de bacille d'Eberth. Enfin, signalons qu'une radio avec préparation de la vésicule biliaire a montré de nombreuses cellules transparentes au fond de la vésicule.

O B S E R V A T I O N IV (Mme Amel..... Marie, 49 ans)

Pas de vaccination antérieure.

C'est une observation assez confuse, émaillée de petits incidents, mais ayant évolué assez favorablement. La maladie débute par une asthénie croissante et des courbatures. Trois jours après, apparaissent : une diarrhée profuse et noire, une soif intense, et des sueurs. La température est alors à 39°.

Le médecin traitant met la malade à la pénicilline, streptomycine, puis, cinq jours après, à la tétracycline. Le 10ème jour, la diarrhée cesse, mais la température demeure autour de 38°5-39°. La malade est hospitalisée le 15ème jour de la maladie. L'examen à l'entrée montre : une splénomégalie franche avec hépatomégalie. La fosse iliaque droite est sensible et légèrement gargouillante.

Deux hémocultures du 15ème et du 16ème jour (premier et deuxième jours d'hospitalisation) restent stériles. Le séro-diagnostic est négatif. Cependant, un hémogramme montre une leucopénie importante : 3400 GB le 18ème jour, 2800 le 20ème. Ce jour-là, le pouls et la température sont dissociés. Le diagnostic de typhoïde est envisagé, et la malade mise au chloramphénicol à doses progressives. Le fait que la malade soit une forte mangeuse de coquillages n'est pas là pour infirmer les suspicions. Deux jours après, la température commence à baisser. Le 26ème, elle est à 37°6 et le séro-diagnostic est très légèrement positif (au 1/100 pour O et H). Le 32ème jour, la malade présente un état général très satisfaisant, mais l'hémogramme montre une leucopénie à 3400 avec 30 % de polynucléaires. Il montre surtout la présence d'éléments anormaux : myélocytes 3 %. La chloramphénicol est stoppée. La formule sanguine se normalise lentement. Fait important, un séro-diagnostic, pratiqué le 37ème jour, est négatif. Il en est de même de la coproculture. La malade est subfébrile jusqu'au 47ème jour. Le lendemain, la fièvre remonte à 39° et l'examen montre

de nouveau une splénomégalie avec hépatomégalie, un abdomen sensible, surtout au niveau de la fosse iliaque droite. Le 49ème jour, on fait une hémoculture qui se révélera positive pour le bacille d'Eberth. Le séro-diagnostic est, par contre, négatif. La malade est remise au chloramphénicol le 51ème jour de la maladie, soit le 4ème jour de la rechute. Dès le lendemain, la température amorce une chute en lysis. Le 55ème jour, elle sera à 37°6; elle oscillera autour de cette valeur jusqu'à la sortie de la malade. Cette évolution favorable est malheureusement entravée par des incidents d'ordre sanguin. En effet, un hémogramme du 56ème jour montre une leucopénie à 2200 avec 51 % de polynucléaires, et surtout la présence d'éléments anormaux : myélocytes 1%, métamyélocytes 2 %.

L'arrêt du chloramphénicol est décidé le lendemain. Après deux jours sans antibiotiques, la formule sanguine s'améliore nettement. Le chloramphénicol est repris le 60ème jour, mais la température est de nouveau à 38°, et la malade très fatiguée. On ajoute 15 mg de cortancyl au traitement. La malade "revit", bien que la température oscille toujours entre 37°5 et 38°. Du point de vue clinique, tout rentre dans l'ordre. Les hémogrammes montrent une amélioration constante de la formule sanguine. Le chloramphénicol a été stoppé le 87ème jour, la malade a reçu 21 g lors du premier épisode, et 65 g lors du deuxième. La sérologie est restée négative tout le long de ce second épisode. Tout au plus avons-nous eu le 71ème jour de la maladie, ou 24ème jour de la rechute, un taux d'agglutinines 0 au 1/50. Toutes les coprocultures ont été négatives. Signalons que des radios de vésicules ont montré un gros calcul.

En résumé, il s'agit d'une typhoïde révélée par la clinique et qui n'a pas été confirmée par l'hémoculture. Le séro-diagnostic a montré un taux d'agglutinines qui ne peut fournir qu'une indication et non une certitude. Ce séro-diagnostic s'est d'ailleurs négativé; il est resté négatif malgré une rechute confirmée par une hémoculture.

On nous permettra de faire un tableau récapitulatif de la sérologie des 4 observations.

Observation I

Séro-diagnostics les 10ème, 25ème, 33ème, 41ème jours, négatifs
Chloramphénicol du 12ème au 28ème jour
Dose totale : 24,5 g

Observation II

Séro-diagnostics: E O 1/100 le 7ème jour
 E H négatif
 18ème et 30ème jours, négatifs
Chloramphénicol du 4ème au 25ème jour
Dose totale : 39 g

Observation III

Séro-diagnostic les 10ème, 20ème, 30ème jours, négatifs
Chloramphénicol du 6ème au 10ème jour
Dose totale : 28 g

Observation IV

Séro-diagnostics le 16ème jour négatif
 le 2ème jour : E O 1/100
 E H 1/100
 les 37ème, 49ème, 58ème jours, négatifs
 le 71ème jour : E O 1/50
 E H négatif
Chloramphénicol du 20ème au 31ème jour
 et du 48ème au 87ème jour
Dose totale : 21 g lors du premier épisode
 65 g lors du second

Ces observations nous amènent à discuter plusieurs points :

- 1/ l'hénoculture dans la typhoïde
- 2/ la coproculture
- 3/ le chloramphénicol; sa posologie; les incidents et accidents qu'il provoque
- 4/ l'emploi de la cortisone dans la typhoïde
- 5/ enfin et surtout, la sérologie dans la typhoïde et en particulier l'action du chloramphénicol sur la formation d'anticorps.

Nous passerons brièvement sur les quatre premiers chapitres pour nous attarder sur le cinquième.

1/ L'hénoculture

Dans les trois premières observations, les hénocultures ont été faites précocement. Elles ont été positives. Dans la 4ème observation, par contre, l'hénoculture a été faite tardivement. Elle a été négative. Nous savons que, pendant la première semaine, l'hénoculture a une valeur absolue : positive ou négative. Ce qui fait dire à LEMIERE :

"C'est peut-être le seul cas où la réponse négative d'un examen bactériologique a la valeur d'une affirmation".

Au début de la troisième semaine (c'était le moment de l'hénoculture de l'observation IV), le pourcentage de positivité n'est plus que de 70 %.

2/ La coproculture

Toutes ont été négatives. Cela n'est pas étonnant si nous nous référons aux travaux de BERNARD et Coll. Ces auteurs ont montré, qu'avant le chloramphénicol, 41,22 % des coprocultures étaient positives. Après le chloramphénicol, le pourcentage tombait à 11,9 %.



3/ Le chloramphénicol

Il fut isolé en 1947 par BURKHOLDER, EHRLICH et GOTTLIEB, à partir d'un échantillon de terre du Vénézuéla, d'où le nom de streptomyces venezuelae, du microorganisme qui lui donne naissance.

Un an après, WOODWARD apporte les premiers résultats de l'administration de chloramphénicol à des typhiques. Ces résultats étaient remarquables. Mais à la longue, ces résultats ne devaient pas être aussi brillants. Ces auteurs (WOODWARD, SMADEL et BENHAMOU) utilisaient des doses de charge de l'ordre de 4 g dans la première heure, puis 3 g par jour. L'effet prévu par REILLY devait se réaliser : il y avait une importante lyse de bacilles, et par suite, une forte décharge d'endotoxines. La typhoïde s'en trouvait souvent aggravée et les collapsus cardio-vasculaires mortels n'étaient pas rares. Les travaux de MOLLARET, REILLY et Coll. devaient révolutionner le mode d'administration de cet antibiotique. Ils devaient montrer que ces accidents étaient dûs aux doses de charge. Actuellement on préfère s'abstenir, et au contraire donner des doses progressivement croissantes.

La durée du traitement est une autre question très débattue. Pour la majorité des auteurs, cette durée doit être de 12 à 14 jours. WOODWARD et SMADEL ont proposé une cure de 5 jours suivie de 5 jours sans antibiotique, puis nouvelle cure. Quel que soit le mode d'administration, les rechutes sont fréquentes; aussi a-t-on cherché ailleurs le complément.

WOODWARD a proposé la vaccination, méthode qui a été très largement adoptée par les auteurs italiens. LAPORTE a préconisé la vaccination pyrétogène. Il semble qu'il ait eu des résultats fort encourageants. Les accidents imputés au chloramphénicol sont relativement nombreux. Certes, chez ces malades on voit quelques rash-cutanés, de l'asthénie, parfois une diarrhée, ou encore des troubles psychiques. En fait, le plus

ennuyeux de ces accidents est la forte tendance à la leucopénie des malades soumis au traitement. Cela, nous l'avons vu dans nos quatre observations. Cette leucopénie peut aller jusqu'à l'agranulocytose par aplasie médullaire; le plus souvent, il suffit de stopper pendant quelques jours le traitement à la moindre alarme, pour que tout rentre dans l'ordre (notre observation IV en est un exemple); parfois hélas, ces troubles sont rapidement irréversibles. Nous verrons ultérieurement l'effet du chloramphénicol sur l'élaboration des anticorps.

4/ Cortisone et typhoïde

Elle a une action remarquable sur la fièvre et l'état général, surtout dans les formes graves. Il semble que la cortisone ait un effet défavorable sur la formation d'anticorps. Elle agirait, selon JANBON, comme freinateur de la réactivité du système réticulo-endothélial.

La cortisone, dont l'étude dans la typhoïde n'est pas de notre sujet, est en fait très rarement prescrite à l'Hôpital Claude Bernard.

5/ LA SEROLOGIE DE LA TYPHOÏDE

Dès 1949, soit après 2 ans d'utilisation de chloramphénicol, certains auteurs commençaient à publier des cas de fièvre typhoïde à taux d'agglutinines nettement inférieurs aux taux rencontrés avant. D'autres (MOLLARET et Coll.), ne retrouvaient cette influence défavorable du chloramphénicol sur la production d'anticorps. Ils notaient cependant une chute plus rapide de ce taux d'anticorps.

MONTESSTRUC, BLACHE et VILLEDIN rapportaient 4 cas de fièvre typhoïde à évolution anormale quant à la sérologie. Ils avaient un cas à séro-diagnostic négatif,
un cas à la limite pathologique,
deux cas où le taux d'anticorps avait baissé sensiblement.

SARRAZIN, BETOURNE, LEBAGNE, ANTEBI et FRED SIGUIER ont publié 7 cas :

- les cas I et IV ont eu des séro-diagnostic négatifs pendant toute la maladie;
- les cas II et VI ont eu des séro-diagnostic qui se sont négativés rapidement;
- le cas III a eu un taux d'anticorps qui a chuté rapidement, aboutissant à un taux nul pour 0;
- le cas VII était une typhoïde à para B; son évolution a été normale.

DE FRANCHIS et GALLETTI publient 20 observations. Ils notent une augmentation régulière du taux d'anticorps dans 9 cas; une diminution de ce taux dans sept cas; enfin des taux stationnaires dans 4 cas. Ils tirent de ces résultats des conclusions ébranlées. En effet, ils disent que le chloramphénicol favorise la formation d'anticorps. En fait, même dans les 9 cas où ils ont eu une augmentation, les taux d'anticorps n'ont jamais été ce qu'ils sont en l'absence de chloramphénicol. D'autre part, ces auteurs donnaient des doses de chloramphénicol très faibles et utilisaient le séro-diagnostic de WIDAL; leurs

résultats ne pouvaient être que partiels. Ces auteurs revenaient d'ailleurs un an après sur leurs conclusions.

DE BLASI devait arriver à des conclusions qui semblent plus proche de la vérité. Pour lui, si le chloramphénicol est administré très tôt, le séro-diagnostic peut rester négatif : soit que les agglutinines n'apparaissent pas, soit qu'elles apparaissent à un taux très faible, puis disparaissent rapidement. Si le chloramphénicol est donné plus tard, le taux des agglutinines n'augmente plus; il peut même baisser. Cet auteur enfin, a noté que l'administration de chloramphénicol déclenchait une légère poussée d'anticorps anti O.

Cette constatation a été faite aussi par ROMANO, qui a constaté à son tour que ces anticorps disparaissent rapidement du sérum.

Comment expliquer tous ces phénomènes ?

Plusieurs auteurs se sont attachés à les éclaircir en expérimentant sur des animaux. Leurs résultats ne concordaient pas toujours. Ainsi SCURO, NEGGETTIN et SAGEBIEL, d'une part, ne devaient trouver aucun effet défavorable au chloramphénicol sur la production d'agglutinines (aux doses thérapeutiques pour SAGEBIEL).

D'autre part, PARDELLI et TOSI, et surtout BRUNI, MAGGAUDA-BORZI, en Italie, et FARHI, LAMENSANS en France, devaient trouver des résultats opposés. L'importance de leurs travaux devait faire pencher la balance en leur faveur, d'une façon définitive semble-t-il.

Nous essayerons, à notre tour, à la lumière de ces travaux, d'étudier cette question fort complexe. Nous étudierons successivement les modifications quantitatives et qualitatives de ces anticorps.

A - Modifications quantitatives des anticorps

a) par action directe sur le germe infectant

L'introduction du chloramphénicol dans le traitement des fièvres typhoïdes a eu pour effet de diminuer le nombre de germes circulant dans le sang des typhiques. Le chloramphénicol n'est ni bactéricide, ni bactériolytique. Il agit seulement comme bactériostatique; mais il favorise la lyse des bacilles par les cellules réticulaires; c'est une action directe sur le germe et non une stimulation du système réticulo-endothélial.

Le résultat de l'antibiothérapie est donc une diminution rapide du nombre de germes et, par suite, une négativation de l'hémoculture. Or nous savons, pour l'avoir dit précédemment, que la lyse des bacilles typhiques et paratyphiques aboutit entre autre :

- à des polysaccharides
- à des complexes glucido-lipidiques
- à des complexes glucido-protidiques
- à des complexes glucido-lipido-polypeptidiques.

Les polysaccharides ne sont que des haptènes, incapables de provoquer la formation d'anticorps. Les complexes, par contre, sont des antigènes vrais. Nous savons que les germes phagocytés, et ils sont très nombreux grâce au chloramphénicol, ont un pouvoir antigénique nettement inférieur à celui des germes en liberté.

Une conclusion mathématique s'impose : la quantité d'antigène n'est plus ce qu'elle était avant le chloramphénicol, la quantité d'anticorps sera forcément moindre.

Nous ne pouvons nous empêcher, en évoquant cela, de penser aux typhoïdes des vaccinés. Les diverses statistiques ont en effet montré que le pourcentage de typhoïdes chez les vaccinés était passé de 0,25 %/100 (statistique de H. VINCENT) à 20 % en 1950 (ces statistiques ont été faites lors d'épidémies dans des collectivités militaires).

H. VINCENT utilisait un vaccin contenant 1.000.000 de germes par cm³, et le premier vaccin de WIDAL contenait 4.200.000.000 de germes. Si nous disons que le vaccin actuel contient en tout 1.500.000 germes, nous pouvons dire que cette déficience d'immunité est due, entre autre, à l'allègement en germes par cm³ du vaccin. Cette parenthèse n'a cependant qu'un caractère relatif. En effet, comme l'ont fait remarquer SARAZIN et coll., cette diminution du nombre de germes est due surtout à une modification des techniques de numération de l'Institut Pasteur.

Un autre facteur semble jouer un rôle dans la perturbation de l'élaboration d'anticorps : c'est la courbe de température. Nous avons vu, lorsque nous avons relaté les travaux de JUDE et NICOLLE, que l'antigène O était élaboré lorsque la température était élevée (40°).

Or le chloramphénicol a considérablement réduit la période d'état, soit le temps pendant lequel l'élaboration d'antigène O est très active. Il découle de cela une diminution de la quantité d'antigènes, et par suite d'anticorps.

Cela expliquerait pourquoi les germes persistant dans l'organisme ne produiraient pas d'anticorps; nous pensons là à notre observation IV. MOLLARET et Coll. ont en effet montré que les rechutes s'expliquaient par la persistance de dans des plages mortifiées des ganglions mésentériques, qui ne sont pas vascularisées, donc à l'abri de l'antibiotique.

Après cette brève revue, un fait nous paraît évident : plus le chloramphénicol est administré tôt, plus le taux du séro-diagnostic risque d'être bas. En effet, si l'antibiotique est administré très tôt, les germes n'auront pas le temps de se multiplier, et d'autre part, la période fébrile sera très courte, donc l'élaboration d'antigène O moindre.

Notre observation III et la rechute de l'observation IV, où le chloramphénicol a été administré, au 6ème jour pour III et au 3ème jour pour la rechute IV, plaident en faveur de cette

hypothèse. En effet, dans notre cas III, le séro-diagnostic est resté nul. Dans l'observation IV, après la rechute, nous avons eu un taux d'agglutinines O au 1/50, c'est-à-dire un taux non significatif. Les agglutinines H sont restées absentes.

Dans notre observation II, par contre, il y a eu une poussée d'anticorps, bien que le chloramphénicol ait été administré dès le 4ème jour. Ces anticorps ont été très fugaces, et dès le 18ème jour, le séro-diagnostic est redevenu négatif.

Pour expliquer cela, il faut invoquer des facteurs individuels.

Les statistiques de LINDOLI ont montré qu'en temps de guerre, le taux d'anticorps était nettement inférieur à celui enregistré en temps de paix. Cela serait dû au surmenage, à la fatigue, à l'hyponutrition. E. CARLUENTTI a, d'autre part, parlé d'aptitudes des sujets à produire des anticorps : certaines personnes produisent plus facilement des anticorps que d'autres.

Comment expliquer, d'autre part, la labilité de ces anticorps ?

Comme nous l'avons déjà vu, SEDAILLAN et CLAVEL ont montré que dans l'élaboration des antitoxines, il y avait des périodes de réceptivité et de non réceptivité. Il y a ascension du taux d'anticorps pendant la période de réceptivité, et décrétement pendant la période de non réceptivité. Cette chute est suivie d'une nouvelle ascension, résultat d'une stimulation antigénique persistante.

Mais si le chloramphénicol fait disparaître les antigènes avant la fin de la période de non réceptivité, on peut admettre que le taux des anticorps continuera à chuter et pourra arriver à la nullité.

A cette explication s'ajoute celle que l'on peut tirer des travaux de JUDE et NICOLLE dont nous avons déjà parlé : pas de fièvre, pas d'antigènes O et chute du taux d'anticorps parallèle à celle de la température.

Dans notre observation II, le premier séro-diagnostic négatif qui a suivi le positif a été fait après cinq jours d'apyrexie. Ces deux explications sont d'autant plus plausibles que les taux d'anticorps sont faibles au départ. Enfin, comme nous le verrons plus loin, il y a surtout le fait que ces anticorps sont de constitution plus labile.

b) par effet inhibiteur du chloramphénicol sur l'organisme infecté

Plusieurs auteurs se sont penchés sur ce problème. Il s'agit de savoir si le chloramphénicol a un effet défavorable sur le mécanisme formateur d'anticorps.

On savait que la pénicilline et la streptomycine avaient un pouvoir inflammatoire qui nuisait à la formation d'anticorps. Le chloramphénicol ne possède pas cette action, mais il semble qu'il entrave tout de même la formation d'anticorps en agissant sur le système formateur. Cela a été démontré par FARHI et LIMENSANS. Ces auteurs injectent à 30 lapins de l'albumine de boeuf. 15 de ces lapins reçoivent en plus du chloramphénicol. Le taux d'anticorps est nettement inférieur chez les lapins traités par antibiotiques. Ils obtiennent les mêmes résultats lorsqu'ils remplacent l'albumine de boeuf par des hématies de mouton.

Les résultats sont par contre, moins éloquentes lorsqu'ils injectent des germes tués. Les anticorps apparaissent plus lentement, puis chutent plus rapidement; mais le 20ème jour, les taux sont identiques dans les 2 groupes.

	7ème	20ème	65ème
Témoins	1/3200	1/6500	1/1250
Traités	1/5000	1/1500	1/500

(Taux anticorps 0 pour Salmonella typhi souche Ty 2)

OLIVO et BUGGIARDINI ont vacciné des lapins avec des germes tués. Certains ont reçu en plus du chloramphénicol par

voie buccale. Ces lapins ont eu des taux d'anticorps nettement inférieurs à ceux des lapins témoins. Si le chloramphénicol est administré quand les anticorps sont déjà élaborés, il favorise passagèrement la chute du taux de ces anticorps.

Le chloramphénicol n'ayant aucune action sur l'albume de boeuf, les hématies de mouton, et même sur les germes tués, comme nous le verrons plus loin, cette inhibition ne peut s'expliquer que par un effet direct sur l'organisme.

Certes, cet effet ne peut expliquer à lui seul les sérologies négatives de certaines typhoïdes, mais il semble bien qu'il faille lui accorder une petite part dans cet ensemble complexe de phénomènes qui nuisent d'une façon certaine à l'apparition d'anticorps.

Si cette action est difficile à mettre en évidence sur de simples constatations cliniques, il nous semble, par contre, que notre observation IV illustre assez bien l'action inhibitrice de la pénicilline et de la streptomycine. Nous avons pu constater en effet que le séro-diagnostic n'est devenu positif qu'au 26ème jour de la maladie. Encore faut-il faire la part de l'action de la tétracycline. TANNIER a montré que la tétracycline modifiait la structure antigénique des *Salmonella typhi*, tout comme le chloramphénicol.

Nous allons essayer de voir ces modifications antigéniques qui entraînent fatalement des modifications qualitatives des anticorps.

B - Modifications qualitatives des anticorps

En 1949, FRANZI et PANDOLFI comparent les résultats obtenus, d'une part avec du sérum total, et d'autre part avec la fraction de sérum contenant les anticorps (cette fraction est obtenue en précipitant le sérum par du sulfate d'ammonium à 35 %. Cette précipitation permet d'éliminer la fraction inhibitrice de l'agglutination).

Les différences sont plus grandes chez les sujets traités par chloramphénicol que chez les sujets non traités. Cela amène ces auteurs à penser que l'anomalie est plus dans la maturation que dans l'élaboration des anticorps. Ils furent donc les premiers à penser qu'il y avait une modification qualitative des anticorps.

BRUNI et MAGGAUDI-BORZI imaginèrent que les taux faibles d'anticorps constatés, étaient dûs au fait que les anticorps qu'on mettait en évidence par la méthode de WIDAL ne constituaient pas la totalité des anticorps formés au cours de typhoïdes traitées. Ils pensèrent que les anticorps formés étaient en partie des anticorps anti "germes traités par chloramphénicol"; ces nouveaux germes avaient, pour les auteurs, une constitution antigénique, légèrement différente de celle des germes normaux. Ces modifications devaient être constatées par CHERNOCHSVOSTOVA, et surtout FARHI, LE MINOR et LAMENSANS.

Partant de ce fait, BRUNI et MAGGAUDI-BORZI devaient procéder de la façon suivante :

Ils répartissaient 15 lapins en 5 groupes qui recevaient :

Groupe I : germes tués à la chaleur

Groupe II : germes tués à la chaleur en présence de chloramphénicol

Groupe III : germes vivants

Groupe IV : germes vivants + traitement quotidien de chloramphénicol

Groupe V : germes vivants ayant été en présence de chloramphénicol pendant 24 heures.

Les résultats ont été défavorables pour les groupes II, IV, et V, mais nettement plus pour II. On peut expliquer ces faits de la façon suivante : dans le groupe II, les modifications antiréniques sont fixées par la mort des germes. Il s'en suit une élaboration d'anticorps spécifiques pour les germes tués en présence de chloramphénicol que l'on met en évidence difficilement avec les antigènes normaux. Dans le groupe IV, le taux des anticorps a été comparable à celui du groupe III, mais ces anticorps ont chuté remarquablement vite. Cela prouve bien que ces anticorps sont différents de ceux du groupe III, par leur qualité. Cela ne peut être dû qu'à une modification de la structure antigénique des germes, induite par le chloramphénicol.

On doit remarquer pour ce groupe IV, que ces lapins recevaient le chloramphénicol en intra veineux à raison d'une injection toutes les 24h. On sait que le chloramphénicol est plus rapidement catabolisé chez le lapin que chez l'homme. On peut en déduire que ces résultats ne sont que partiels. On peut aussi penser que si le chloramphénicol s'étoit maintenu à un taux efficace 24h. sur 24, il y aurait certainement eu, chez ces lapins, un taux nettement moins élevé d'anticorps.

Bruni et Maggaldi Barzi ont d'ailleurs repris ces travaux en administrant le chloramphénicol 4 fois par jour. Ils ont eu des taux nettement inférieurs chez les lapins traités ainsi.

Dans le groupe V, les résultats ont été comparables à ceux du groupe II, (germes tués en présence de chloramphénicol), soit un taux relativement bas et une chute rapide de ce taux d'anticorps. Il faut noter que ces auteurs utilisaient des salmonelles typhi, souche H 901, et le séro-diagnostic de Widal. Leurs résultats sont donc valables pour H.

Ces expériences faites avec des groupes de trois animaux, n'ont pas de valeur statistique certaine. La 2ème partie de ces recherches nous semble pourtant plus significative.

Les sérums des lapins d'un même groupe sont mélangés.

On prendra le sérum III (lapins ayant reçu les germes vivants) et le sérum V (lapins ayant reçu des germes vivants mis en présence de chloramphénicol), (de l'expérience décrite en premier), et on les titre en anticorps successivement sur des germes normaux N et sur des germes cultivés en présence de chloramphénicol pendant 48 heures (T). Les résultats obtenus sont éloquentes :

	Groupe III		Groupe V	
	Agglutination avec germes		Agglutination avec germes	
Titres	N	T	N	T
1/100	+++	+++	+++	+++
1/200	+++	+++	+++	+++
1/400	+++	+++	+++	+++
1/800	+++	+++		+++
1/1600	+++	+++		+++
1/3200	+++	++-		

Nous voyons que l'agglutination est sensiblement la même dans le groupe III, que l'on utilise des germes traités ou normaux. Dans le groupe V, par contre, le taux d'agglutination mis en évidence avec les germes traités est quatre fois supérieur au taux mis en évidence avec les germes normaux. Il semble donc que les agglutines formées lorsque le chloramphénicol entre en jeu, soient plus spécifiques pour les germes cultivés en présence de l'antibiotique.

Cela avait amené ces auteurs à proposer le remplacement de germes normaux par des germes traités dans le séro-diagnostic de Widal. Ils ont d'ailleurs appliqué ces théories à des sérums de typhiques, traités par chloramphénicol. Ils ont constaté qu'avec les germes cultivés en présence de l'antibiotique, ils avaient des résultats de 2 à 4 fois supérieurs.

Farhi devrait reprendre ces travaux et aboutir à des résultats indiscutables.

Il opère sur des groupes de onze lapins et se sert de salmonella typhi souche Ty 2-germes T- et de salmonella typhi Ty2 cultivés pendant 24h. en présence de chloramphénicol (germes C).

Ainsi le groupe I reçoit des germes T (par voie iV);
le groupe II reçoit des germes C (par la même voie)

Les sérums de tous les lapins du groupe I d'une part (sérum anti T), et du groupe II de l'autre (sérum anti C) sont mélangés. Le sérum anti T ainsi obtenu est saturé par des germes C (2h. à l'écuve à 37° - 18h. à la température du laboratoire de la même manière, le sérum anti C est saturé par des germes T. Les sérums saturés sont alors mis en présence des germes homologues; Si la constitution antigénique des germes T et C est la même, ces sérums saturés ne doivent pas agglutiner les germes homologues. Or, les résultats sont les suivants:

	Germes T	Germes C
Sérum anti T saturé par C	1/1250	1/40
Sérum anti C saturé par T	1/50	1/2500

Ils prouvent donc de façon irrefutable que germes normaux et germes mis en présence de chloramphénicol n'ont plus une structure antigénique semblable. Il est intéressant de noter que ces modifications sont acquises après 5h. de contact seulement. Il faut encore remarquer qu'au taux de 3µ/cm³, le chloramphénicol est capable d'induire ces modifications antigéniques, or nous savons que les taux atteints en thérapeutique humaine sont très nettement supérieurs à ce taux là.

Ces modifications antigéniques ont encore été objectivées par les typages. Si l'on connaît la spécificité antigénique des bactéries typhoïdes. Plusieurs auteurs (Garnochsvestova, Farhi, et Lamonsens, et peut-être aussi d'autres) ont constaté que les bacilles conservent leur constitution après un passage en milieu contenant du chloramphénicol; aussi admettent-ils que les bactéries, que les bacilles typiques traités par le chloramphénicol subissent des modifications antigéniques "mais qu'elles conservent les éventuels retours à leurs caractéristiques initiales en continuant à multiplier lors de la cessation du traitement".

Quelles sont ces modifications antigéniques et dans quelles conditions se réalisent-elles?

Plusieurs auteurs ont montré que pour une souche donnée il y avait une corrélation qualitative de l'antigénicité contrairement une hyperagglutinabilité et une Vi hyperagglutinabilité.

Cela peut facilement être mis en évidence par titrage de sérums standards avec germes cultivés en présence de chloramphénicol.

Il semble que si la souche utilisée possède l'antigène Vi. Ainsi pour *Salmonella paratyphi* A et B qui n'ont pas d'antigène Vi, il n'a pas été possible de provoquer de modifications antigéniques. Ces constatations expérimentales sont d'ailleurs confirmées par les données épidémiologiques. LAPORTE, BETOURNE et METTER signalent 6,4 % de rechutes pour les typhoïdes à para A et B, contre 26,8 % pour les typhoïdes à bacille d'Eberth. La statistique de DEFEO est encore plus parlante : 11 % de rechutes pour typhoïdes à bacille d'Eberth, pas de rechutes pour typhoïdes à para A et B.

Cependant, il ne faut pas attribuer ces modifications à un décapage du bacille, mais bien au changement de structure de l'antigène C. En effet s'il s'agissait d'un simple

décapage du germe, cette action se produirait aussi sur des germes tués, et surtout sur des germes vivants mis en milieu non nutritif, ou dans des conditions abiotiques. Or, nous savons qu'il n'en est rien. Pour que le chloramphénicol puisse modifier la structure antigénique, il faut que les germes soient en phase de multiplication, qu'ils puissent "métaboliser" l'antibiotique. "Il y a simultanéité de l'effet bactériostatique et de l'action modificatrice du chloramphénicol".

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-

1/ Il semble donc bien établi que les typhoïdes à sérologie négative soient une réalité de nos jours. Nous n'en voulons pour preuve que le nombre d'observations publiées par les auteurs français et étrangers, auxquelles nous ajouterons les nôtres.

2/ L'explication de ces faits nous amène à discuter le rôle du traitement par le chloramphénicol. Il semble bien, en effet, que l'antibiotique soit à la base de cette absence de réponse immunologique. Son action est vraisemblablement complexe. Il agirait de trois façons différentes :

- en détruisant rapidement les germes; cette destruction aboutit à la suppression de la stimulation antigénique (O et H), premier novens de la réponse immunologique;

- en diminuant la réactivité des systèmes formateurs d'anticorps;

- en modifiant la structure antigénique des salmonelles. Cela aboutirait à l'élaboration d'anticorps anti "germes traités par le chloramphénicol", difficiles à mettre en évidence avec les antigènes dont nous disposons actuellement.

D'où la nécessité, pour le séro-diagnostic, de disposer de nouveaux antigènes demandés à des souches cultivées en présence de chloramphénicol.

o o o

Vu le Doyen

L. BINET

Vu le Président de Thèse

P. MOILLARET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCH

BIBLIOGRAPHIE

- ANGELILLO.B (Riv It Igiene 1955.I5.I21)
Terramicina,Aeromicina,Eritromicina e immunita acquisita
- AUBERTIN.DULONG.DE ROSNAY.PASQUIER (J.Bordeaux 1953.I3.I8)
L'evolution des fievres typho-paratyphiques traitees par la chloromycetine.
- AVEZZU.(Riv It Igiene1953.I3.I8)
Modificazione indotte dall'aureomicina nella morfologia, nel comportamento culturale,nel patrimonio antigene e nel potere agglutinante dell'E.COLI
- BASTIN.R (R.Praticien 1953.I9)
Diagnostic biologique de la fievre typhoide et paratyphoide.
- BAVASTELLI.CASSARA(Bol Soc It Biol Sper 1952.28.65)
Risposta immunitaria di conigli alla inoculazione di ceppi di S.typhi e di S.paratyphi in vitro alla cloramfenicolina
- BENHAOU.(Sem.Hop.Paris 1950.26 230)
Les problemes biologiques nouveaux de la fievre typhoide traitee par la chloromycetine.
- BERNARD.BONNET.CALVET.LAVERDANT.(Soc.Med.Hop.Paris 1960.II85)
Considerations epidemiologiques,cliniques,et prophylactiques sur les fievres typho-paratyphiques en milieu vaccine;
- BOIVIN.DE LAUNAY.(Ann.Inst.Pasteur 1948)
Peut-on en matiere d'antigene O distinguer de facon absolue haptenes et antigenes vrais.
- BOIVIN.(Ann.Inst.Pasteur.1948)
Sur la constitution chimique de l'antigene O.
- BONNETOI.GRABAR.(Ann.Inst.Pasteur.1943)
Diagnostic biologique des infections a salmonelles:
I/Diagnostic serologique des souches de salmonelles
II/sero-diagnostic
- BRUNI.MAGGAUDA-BORZI.(Minerva Med.1952.43.243.)
influenza del cloramfenicolo sulla risposta immunitaria.
- BRUNI.MAGGAUDA-BORZI.(Bol.Soc.It.Biol.Sper.1952.28.244)
Influenza del cloramfenicolo sulla produzione di agglutinine antitifiche
I/Azione in vitro
II/Azione in vivo
- BRUNI.MAGGAUDA-BORZI.(Bol.Soc.It.Biol.Sper.1952.28.248)
Una proposta di modificazione alla reazione di widal per meglio evidenziare le agglutinine dei tifici curati con cloramfenicolo.

- BRUNI.MAGGAUDA-BORZI.(Riv.It.Igiene.1952.12.137)
Ulteriore contributo alla conoscenza dell'influenza del cloramfenicolo sulla produzione di agglutinine anti-tifiche.
- BURGIO.ROBANO.(Boll.Soc. It. Biol. Sper.1950.26.1453.)
Sulla resistenza in vitro di stipidi di S.tifi al cloramfenicolo.
- CANDELLI.BOLLI.(G.Batt.e Imm.1958.51.54)
La produzione di agglutinine antitifiche O nel coniglio trattato con terramicina.
- CAPUTI(G.Batt.e Imm.1949.41.369.)
Streptomycin e produzione di agglutinine antitifiche.
- CARCASSI.QUESADA.(G.Mal.Inf.Parass.1951.3.102.)
Studi sul cloramfenicolo: ricerche sperimentali sul comportamento di alcuni indici immunitari in conigli trattati con cloramfenicolo.
- CARLINTANTI.(Ann.Inst. Pasteur.1946.)
Progres recents dans l'etude des antigenes et anticorps typhoidiques.
- CECCARINI.(Boll.Ist.Sieroter. Milan.1947.26.130.)
Sul comportamento delle agglutinine sotto trattamento penicillinico.
- CENCI.MANGIONE.(Boll.Ist.Sieroter.Milan.1955.34.39.)
Azione del cloramfenicolo sulle agglutinine del coniglio
- CHECCACI.(Boll.Ist.Sieroter.Milan.1951.30.113.)
Azione del cloramfenicolo sulli antigeni e sulle tossine della S.typni.
- COMBIESCU.DUTITRESCO.POPOVICI.BRUCHNER& RUSS
Bull.Soc. Med. Trop. Colon.1950.1.251.)
Relations entre l'evolution des anticorps O.H.Vi. et les formes cliniques de la fièvre typhoïde.
- COTRUFO. (Acta.Med.It. 1951.6.57.)
Rilievi sul trattamento cloromicetinico dell'infezione tifoidea.
- DE BLASI. (Boll.Ist.Sieroter.Milan.1952.31.75.)
osservazione e considerazione sui reperti sierobatteriologici in corso di terapia con cloramfenicolo.
- DE FRACHIS & GALISTEI.(G.Mal.Inf. e Parass. 1950.2.112.)
Sul comportamento del potere agglutinante del siero di tifosi trattati con cloramfenicolo e vaccino.

- DE FRANCIS & GALLETTI. (Boll. Ist. Sieroter. Milan. 1951. 30. 183.)
 Vaviazione del potere agglutinante del siero di tifosi
 trattati con cloramfenicolo e successiva vaccino-terapia.
 Rilievi sui casi di recidiva.
- DIFEO. (G. Mal. Inf. e Parass. 1951. 3. 21.)
 I2 Occasi di febbre tifoidea e para trattati cin cloramfenicolo
 e idrovaccino TAB.
- FELIX. (Bull. Org. Mond. Sante. 1950. 2. 685.)
 Contribution à l'étude de l'action des antibiotiques sur
 l'immunité.
 I. Action du chloramphénicol sur la production
 d'anticorps vis à vis d'un antigène soluble.
- FARHI. LAURENSANS. (C.R. Acad Sciences 1955. 241. 2015.)
 II. Action du chloramphénicol sur la production
 d'anticorps vis à vis d'antigènes particuliers.
- FARHI. LAURENSANS. LE MINOR. (C.R. Acad Sciences 1956. 243. 613.)
 III. Action du chloramphénicol sur la production
 d'anticorps vis à vis de germes tués.
- FARHI. LAURENSANS. LE MINOR. (C.R. Acad Sciences 1956. 243. 684.)
 Action du chloramphénicol sur les antigènes
 de S. Typhi.
- FARHI. L. (Ann. Inst. Pasteur: supp. N° 5)
 Contribution à l'étude de l'action des antibiotiques sur
 l'immunité.
- FELIX. (Bull. Org. Mond. Sante. 1950. 2. 685)
 standardisation des epreuves d'agglutination servant au
 diagnostic des fièvres typhoides et paratyphoides A. et B.
- FELIX & PITT. (Lancet 1934. 227. 186.)
 A new antigen of B typhons. Its relation to virulence and
 active and passive immunisation.
- FERRATA & OLIVARI. (Riv. Ist. Sieroter. It. 1950. 25. 183.)
 Agglutinine e potere Battericida del sangue in conigli
 vaccinati con TAB e trattati con cloramfenicolo.
- FIASCHI. (Rass. Fisiol. Clin. Ter. 1949. 21. 796.)
 Esperienze di terapia cloromicetina nelle infezione
 tifoidea.
- FORNARA. (Riv. Ist. Sieroter. It. 1950. 25. I.)
 Traitement des fièvres typhoides.
- FRANZA & PANDOLEI. (Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1949. 25. 1387.)
 Il tasso delle agglutinine antitifiche in corso di terapia
 cloromicetina.

- CABRILLI, LIOTTA, MURRINI, RUBIERI.
Boll. Ist. Sieroter. Milan. 1951. 31. 510.
Gli anticorpi incompleti nell'infezione eberthiana.
- GOLAESCU, ANGELESU, ENESCU, PALAVACHE. (Bull. Sciences 1950. 2. 821)
Contribution à l'étude de la formation locale d'anticorps.
Recherches sur fièvre typhoïde.
- JUDE & NICOLLE. (Bull. Acad. Nat. Med. 1953. 137. 169.)
Variation antirénique et biologique du bacille typhique.
- KAUFFMANN. (Zeitsh. J. Imm. 1936. 118. 318.).
Zur frage des Vi antigender paratyphi Bund mausetyphus bacil-
-len.
- KLEIN. (C.R. Soc Biol. 1959. 153. 545.)
Démonstration par la cinématographie en contraste de phase
de la transformation reversible des lymphocytes et des macro-
phages in vitro.
Role des lymphocytes et des macrophages dans le mécanisme
de l'immunité.
- KOSANOVITCH, CHEMKOVITCH, KOSTITCH, VUJACHICH & SIMONOVITCH.
Rev. Imm. 1959. 23. 181.)
Etude critique de l'électrophorégramme dans la fièvre typhoïde
- LAPORTE, BETOURNE & NETTER. (Paris Med. 1950. 139. 117)
Traitement des maladies typhoïdes par la chloromycétine.
- LAPORTE, FRITEL, RICORDEAU & BETOURNE. (Presse Med. 23/9/1950.
Le problème des rechutes dans la typhoïde et paratyphoïde
traitées par le chloramphénicol.
- LEGROUX & MAGROU. (Ann. Inst. Pasteur. 1920. 34. 417.)
Etat organisé des colonies microbiennes.
- L VADITI. (Bull. Acad. Nat. Med. 1949. 133. 785.)
Etudes expérimentales sur l'activité thérapeutique de la
chloromycétine dans la fièvre typhoïde.
- LEVY & FALK. (Ann. Paediatrici. 1956. 136. 249.)
Variation in the titres of agglutinins in children with
typhoïde treated with chloramphenicol.
- LUISS. (Boll. Ist. Sieroter. Milan. 1951. 30. 492.)
Influenza della cloromicetina e della penicillina sulla
produzione di anticorpi agglutinanti l'*Escherichia Typhi*.
- MOLENT, PHILLY, BASTIE, COMTE.
(B.M. Soc. Med. Hop. Paris. 1950. 66. 85.)
Accidents du traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes
par la chloromycétine.

- ONTASTRUE. BLACHE. VILLEDIN. (Bull. Soc. Path. Exot. 1950. 43. 135.)
Chloromycetine et sérologie typhoïde. Intérêt prophylactique des cures à la chloromycétine.
- MORIN. (Presse médicale. 1950. 58. 1109.)
Traiterent des fièvres typhoïdes par la chloromycétine.
- RUSOTTO. (Riv. Ist. Sieroter. It. 1950. 25. 49.)
Febbre tifoide e cloromicetina.
- OLIVARO. FERRERO. GRAZIADAI. (G. Mal. Inf. Parass. 1950. 2. I.)
Il cloramfenicolo nelle infezione tifo-paratifoiche.
- OLIVARO. GRAZIADAI. (Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1949. 25. 1385.)
Influenza della cloromicetina sulla produzione di agglutinine e sul potere battericida del sangue di conigli immunizzati con antigene tifico.
- PANDOLFI. SCILLI. (Boll. Soc. It. Biol. Sper. 1949. 25. 1385.)
Allontanamento delle sostanze inibenti la siero-agglutinazione di Vidal.
- RICHOU. R & RICHOU. H. (Revue Imm. 1959. 23. 403.)
antibiotiques et immunité.
- ROMANO. (G. Mal. Inf. e Parass. 1950. 2. 135.)
Il comportamento degli anticorpi corrispondenti agli antigeni O.H.Vi. della S. Typhi, nel trattamento della tifoide con cloramfenicolo.
- ROMANO. (G. Mal. Inf. e Parass. 1950. 7. 22.)
Sull' scomparsa delle agglutinine specifiche in soggetti affetti da salmonellosi trattati precocemente con cloramfenicolo.
- ROTHMIL. (Arch. Hyg. Lab. 1951. 145. 211.)
Bakteriologische, serologische und klinische chloromycetine empfindlichkeit der typhus und paratyphus bakterien.
- SARRA. DE. SPOUN. DE. (Soc. Med. Hop. Paris. 1960. 887.)
Remarques à propos de certaines fièvres typhoïdes récemment observées en milieu hospitalier.
- SCARZELLA. MIGAZZO. CUPPIO. (Riv. Sieroter. It. 1950. 25. 102.)
Su 28 casi di tifo trattati con cloromicetina.
- SEDAILLAN & CLAVEL. (Revue. Imm. 1944. 9. 89.)
Sur l'évolution des taux antitoxiques des animaux immunisés continuellement.
- STAUB (Mme A.M.) (Ann. Inst. Pasteur. 1960. 98. 814.)
Bases chimiques de la spécificité immunologique des antigènes de sal oncles.

TANNER.(Ann. Inst. Pasteur. 1960. 98. 772.)
Contribution à l'étude des antibiotiques sur l'immunité.
Action de la tetracycline sur les antigènes de S. Typhi.

FOURNIER.(Bull. Med. N°19. 427.)
Les examens de laboratoires dans la fièvre typhoïde traitée
par le chloramphenicol.

